

## 論文内容要旨

### 論文題名

Microarray and gene co-expression analysis reveals that melatonin attenuates immune responses and modulates actin rearrangement in macrophages. (マイクロアレイと共発現解析は、メラトニンがアクチン再構成を操作することでマクロファージにおける免疫応答を調節していることを明らかにした。)

### 掲載雑誌名

Biochemical and Biophysical Research Communications (掲載)

障害者歯科学 嘉手納 未季

### 内容要旨

【目的】メラトニンは、脳松果体より分泌され、睡眠誘導作用や概日リズム調節などの生理作用を有するホルモンである。免疫系に対しては、敗血症などのモデルにおいて宿主に保護的な作用を示すことが知られている。また冬季に脳内からのメラトニン産生量が増加し、Th17 細胞の過剰活性化を抑制し、結果として多発性硬化症の寛解をもたらすことが示されている。このようにメラトニンは免疫調節機能を有すると考えられているが、詳細は不明である。自閉症患者では、睡眠障害や炎症性胃腸障害は深刻な問題で、実際にメラトニンが欠乏しているとの報告があり、メラトニンと免疫系が深く関与していることが考えられ、障害者医療においてもメラトニンの役割解明の重要性は高まっている。本研究ではメラトニンの活性化制御の役割を解明することを目的とした。

【方法】マウスマクロファージ細胞株 (RAW264.7) を用いて、メラトニンで前処置後、LPS で刺激した際の炎症性サイトカインの発現変化をリアルタイム PCR 法で解析し、産生量を ELISA 法で定量した。また、マイクロアレイを用いて網羅的に遺伝子発現解析を行った。細胞骨格、貪食能への影響は蛍光顕微鏡にて観察した。

【結果】マクロファージをメラトニンで前処置後、LPS を用いて活性化したところ特定の炎症性サイトカイン IL-6、IFN- $\beta$  において、強い発現抑制が認められた。加えて、マイクロアレイ解析の結果、メラトニンは特定の転写因子およびシグナル伝達経路に依存して抑制的に働いていた。また、アクチン重合の阻害によりファゴサイトーシスによる貪食能を抑制し、メ

メラトニンがマクロファージからの炎症性サイトカイン IL-6 の発現を抑制し引き続いて誘導される Th17 細胞の分化誘導を阻害した。

【考察】以上の結果より、メラトニンは生体においてマクロファージを含めた免疫系機能の活性化を強く抑制することが考えられた。メラトニンの服用は宿主の過剰な免疫抑制を引き起こす可能性があり、結果として易感染性宿主で意図しない感染症誘発や遷延化が考慮される必要があることが示された。今後は睡眠障害の改善薬としてのメラトニン服用については、免疫低下や感染増悪、歯周病症状の悪化などのリスク因子について考慮する必要があることが示唆された。